

**Comparaison de l'action anti-inflammatoire
de la cortisone et de
l'association de dérivés de la phénothiazine
et de la phénylsémicarbazide
sur l'arthrite expérimentale chez le rat**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Abdol-Reza HOSSEIN-POUR

DE

THÉHÉRAN (Iran)

THÈSE No 2365

GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1956

**Comparaison de l'action anti-inflammatoire
de la cortisone et de
l'association de dérivés de la phénothiazine
et de la phénylsémicarbazide
sur l'arthrite expérimentale chez le rat**

T H È S E

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Abdol-Reza HOSSEIN-POUR

DE

THÉHÉRAN (Iran)

THÈSE N° 2365



GENÈVE
COOPÉRATIVE D'IMPRIMERIE
1956

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le Professeur Eug. BUJARD, autorise l'impression de la thèse présentée par Monsieur Abdol-Reza HOSSEIN-POUR, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 7 mars 1956.

Le doyen : Fernand CHATILLON.

Thèse N° 2365

**A LA MEMOIRE DE MES CHERS PARENTS
AUXQUELS JE DOIS TANT**

Nous tenons à exprimer à Monsieur le Professeur Eugène BUJARD notre profonde gratitude pour la bienveillance qu'il nous a témoignée et pour les précieux conseils qu'il nous a prodigués au cours de cette recherche.

Que Monsieur le Docteur P. DUCOMMUN, qui nous a inspiré l'idée de cette thèse et dont l'amical intérêt facilita la bonne marche de ce travail, trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

Nos remerciements vont au Docteur Simone DUCOMMUN qui n'a cessé de nous accorder son aide au cours de nos expériences.

Nous remercions également Mademoiselle C. SOGUEL pour son travail dactylographique.

Notre gratitude va à Monsieur le Docteur ATAÏ pour ses précieux conseils avant de commencer mes Etudes de Médecine.

Nous remercions Mademoiselle Anne-Marie DU BOIS, Chef de travaux à l'Institut d'Histologie et d'Embriologie pour ses vifs encouragements durant les années de nos études.

INTRODUCTION

La découverte de l'action anti-inflammatoire de la cortisone et de l'ACTH a remis en valeur l'étude de nombreuses substances antiphlogistiques. Plusieurs auteurs ayant recherché le mécanisme d'action des corticoïdes sur la réaction inflammatoire ont tenté d'isoler des agents thérapeutiques pouvant se substituer à la cortisone dans le traitement de l'arthrite.

Nous avons repris les travaux expérimentaux qui ont établi les propriétés anti-inflammatoires de l'association des dérivés de la phénothiazine (phénergan, 4560 RP, 4909 RP) à des antipyrétiques (phénylsemicarbazide, phénylbutazone).

Dans la première partie de notre thèse, nous passerons en revue les différentes substances anti-inflammatoires dont l'indication se pose en clinique.

Dans la deuxième partie, nous exposerons les résultats de nos expériences sur l'action de l'association d'un dérivé de la phénothiazine, le 4695 RP, avec la phénylsemicarbazide.

Nous discuterons ces résultats dans la conclusion, en les comparant avec les observations relevées dans la littérature.

CHAPITRE PREMIER

SUBSTANCES AYANT UNE ACTION ANTI-INFLAMMATOIRE

1) HORMONES

a) *ACTH Hormone adrénocorticotrope*)

L'action de l'ACTH est semblable à celle de la cortisone ; elle diminue les manifestations inflammatoires aiguës chez l'animal (rat, souris, cobaye, lapin, porc, etc.) ; cette action anti-inflammatoire se manifeste quel que soit l'agent irritant. Ce phénomène ne s'observe plus chez l'animal privé de surrénales ; l'ACTH agirait donc par l'intermédiaires des stéroïdes surrénaliens.

Cette diminution de la réaction inflammatoire sous l'action de l'ACTH a été observée sur l'arthrite expérimentale, qu'elle soit provoquée par la formaline, par une suspension de poudre de moutarde ou de kaolin, ou encore par l'ovalbumine ou le dextrane (Selye 1949, Coutu 1951, Heilmeyer et coll. 1952, Ungar et coll. 1951, Wilhelmi 1952), sur l'abcès sous-cutané à la térébenthine (Taubenhaus et Amromin 1949, Ducommun 1951), sur l'envahissement cicatriciel de la cornée (Franceschetti et Maeder 1951, sur la réaction cutanée à la tuberculine (Derbes et coll. 1950, Bradley et Favour 1950, Smith et Reimuth 1951), sur la formation des adhérences péritonéales (Ducommun et Mach 1950), sur l'évolution des granulomes à cellules géantes (Ducommun et Ducommun 1951) et encore sur la réaction anaphylactique (Selye 1937, Høene 1952, Ungar et coll. 19551, eHilmeyer et coll. 1949, 1950, Clayton et Prunty 1951).

L'ACTH semble donc agir de la même manière sur l'ensemble du tissu conjonctif : le mécanisme intime de son action n'est pas encore élucidé.

b) *CORTISONE*

Les faits cliniques qui établissent l'action anti-inflammatoire de la cortisone et de ses dérivés (hydrocortisone, prednisone, prednisolone) sont très nombreux. Depuis le travail de Hench et coll. (1949) les confirmations se sont multipliées et les indications cliniques ont été bien établies.

Expérimentalement, il a été démontré que les propriétés anti-inflammatoires de la cortisone sont sensiblement les mêmes que celles de l'ACTH. La cortisone diminue la réaction inflammatoire de l'arthrite expérimentale chez le rat, le cobaye, la souris (Selye 1949, Coutu

1950, Meier et coll. 1951, Ungar et coll. 1951, Wilhelmi et coll. 1951, Ducommun et coll. 1952, Wilhelmi 1952). Elle agit sur l'érythème cutané aux ultra-violets (Wilhelmi 1952), sur la réaction anaphylactique (Selye 1950, Harris et Harris 1950, Stuart 1951, Ungar et coll. 1951, Hoene 1952), sur la myocardite allergique (Fabre et Bickel 1954). Elle modifie les premières manifestations cellulaires de la réaction inflammatoire, diminue la diapédèse, prévient les réactions endothéliales au niveau de l'épiplon du rat (Ebert 1951) ; elle réduit la formation du tissu de granulation de l'abcès à la térébenthine (Taubenhaus et coll. 1950, Meier et coll. 1951).

L'effet de la cortisone ne semble pas être en relation avec le mode de déclenchement de la réaction tissulaire.

Les expériences avec la prednisone sont encore peu nombreuses, mais il semble qu'elle agisse de la même façon, son pouvoir anti-inflammatoire paraissant cinq fois plus élevé (Ducommun et coll. 1955, Müller 1955).

c) *ANDROGENES*

C'est à Taubenhaus et Amromin (1949) que l'on doit les premières études sur l'action anti-inflammatoire de la testostérone. Ces auteurs ont montré que le développement de la paroi de l'abcès à la térébenthine diminue par l'administration de testostérone chez le rat intact. Cette action est nettement moins marquée que celle de la cortisone et de ses dérivés.

En clinique, l'administration de testostérone dans les arthrites rhumatoïdes donne des résultats très variables ; dans certains cas, il est possible d'observer une amélioration plus ou moins marquée (Ishmaël et coll. 1950), dans d'autres cas au contraire on rapporte une aggravation des phénomènes douloureux (Laroche et Hochfeld 1948, Perrault et coll. 1948). D'autres auteurs ne parviennent pas à mettre en évidence un effet de la testostérone tant chez les arthrosiques que chez les arthritiques (Bauer et coll. 1951).

Il semble que l'action anti-inflammatoire de la testostérone est peu constante.

d) *OESTROGENES*

Comme pour la testostérone, l'administration des oestrogènes dans le traitement des arthrites en clinique peut produire d'occasionnelles améliorations (Layani et coll. 1948, Mahoudeau et coll. 1948, Hochfeld 1949, Coste et Hochfeld 1949, Edelstein 1950).

Taubenhaus et Amromin (1949) ont montré que l'oestradiol diminue la formation de la paroi de l'abcès à la térébenthine chez le rat intact. Ils ont établi que cette action n'est pas directe mais qu'elle se fait par l'intermédiaire de la sécrétion d'ACTH provoquée par l'administration de l'oestrogène (1952).

Comme les androgènes, ces hormones ont une action peu marquée et variable tant en clinique qu'en expérimentation animale.

2) COMPOSES NON HORMONAUX

Il ne rentre pas dans le cadre de cette thèse de discuter en détail les nombreuses substances anti-inflammatoires employées dans le traitement du rhumatisme. Nous nous bornerons à exposer brièvement les propriétés fondamentales de certaines d'entre elles.

a) ACIDE SALICYLIQUE ET DERIVES

Les dérivés de l'acide salicylique sont utilisés en clinique depuis fort longtemps. La plupart des auteurs s'accordent pour reconnaître à l'acide salicylique et à ses dérivés un effet anti-inflammatoire net, spécialement dans le rhumatisme articulaire aigu. Le mécanisme d'action des salicylés est mal connu. De récents travaux ont attiré l'attention sur la possibilité de leur action locale au niveau du tissu conjonctif (Meyer 1947, Kelemen et coll. 1950, Ungar 1952).

Le salicylate et ses dérivés inhibent la réaction inflammatoire produite par divers agents physiques ou chimiques ; ils empêchent le développement de l'arthrite expérimentale à la formaline (Kelemen 1951, Coutu 1952, Wilhelmi 1952) ; ils diminuent la conjonctivite expérimentale par l'huile de moutarde chez le lapin (Wilhelmi 1952). Ils empêchent le phénomène d'Arthus chez le lapin, mais ne semblent pas influencer la réaction anaphylactique du cobaye (Smith et Humphrey 1949).

Le mécanisme d'action de ces substances est encore mal connu. Certains auteurs, partisans de l'action non spécifique, supposent que l'effet antiphlogistique du salicylate serait dû à une activation de l'hypophyse dont l'hyperfonction déterminerait, par l'intermédiaire de l'ACTH, une sécrétion de gluco-corticoïdes surrénaliens (Forman et coll. 1949, Champy et Demay 1950, Pasqualini et coll. 1950). D'autres auteurs attribuent aux salicylés une action inhibitrice sur la hyaluronidase (Kelemen et coll. 1950).

Ungar (1951, 1952) suppose que la réduction de la réaction inflammatoire est secondaire à la dépression de l'activité de la fibrinolyse plasmatique.

b) DERIVES DU NOYAU « PYRAZOLONE »

Les composés les plus importants et les mieux étudiés de ce groupe sont représentés par l'antipyrine, le pyramidon, l'irgapyrine et la butazolidine.

L'irgapyrine est un mélange d'aminopyrine et de phenylbutazone. Elle a été abondamment étudiée en clinique et les différents auteurs

s'accordent pour attribuer à ce composé une action anti-rhumatismale comparable à celle de la cortisone (Wilhelmi 1949, Belart 1949, Staerkle 1949, Bangerter 1950, Gsell et Muller 1950, Fabre et Mach 1951, Kuzell et Schaffarzick 1952,...). Expérimentalement, Wilhelmi (1949 à 1952) a montré que l'irgapyrine exerce une action préventive sur la réaction inflammatoire aiguë provoquée par de multiples agents chez le rat, le cobaye, le lapin, la souris. Cette substance diminue la perméabilité et la fragilité capillaires et possède une action anti-hyaluronidase *in vivo*.

Le mécanisme d'action de l'irgapyrine reste mal connu ; cette substance agirait en modifiant la différence de potentiel de la membrane cellulaire et permettrait ainsi le rétablissement des actions de surface perturbées au cours de l'inflammation (Fellinger et coll. 1951). D'autres auteurs supposent que ce groupe de substances influencerait le diencéphale et par là le système vasculaire.

La *butazolidine* (phénylbutazone) est comparable à l'irgapyrine. Son action est la même tant expérimentalement que cliniquement.

c) ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

Des recherches expérimentales ont été entreprises pour étudier le pouvoir anti-inflammatoire de l'association de dérivés de la phénothiazine (plénergan, largactil, 4909 RP) à des antipyrétiques (phénylsemicarbazide). Il a été montré que ces diverses associations possédaient un pouvoir anti-inflammatoire comparable à celui de la cortisone. L'association de 4909 RP et de phénylsemicarbazide (cryogénine) paraît être la plus active. Ces substances agissent autant chez le rat surrénalectomisé que chez le rat hypophysectomisé (Ducommun et coll. 1952).

Les résultats de ces expériences peuvent être résumées de la manière suivante : chez le rat intact le développement de l'arthrite expérimentale est empêché par le traitement simultané avec du phénergan et de l'irgapyrine. L'action anti-inflammatoire de cette association est moins marquée que celle de la cortisone.

Cet effet persiste chez le rat privé de surrénale. Ces auteurs ont pu montrer que l'action de ces substances est spécifique et qu'elle n'est pas due à une hyperfonction hypophysosurrénalienne. Les actions antihistaminique, neuroplegique et hypotensive du phénergan, ne sont pas à considérer dans l'explication du mode d'action de cette association. Guillemin et Coutu (1952), Courvoisier et coll. (1952) ont confirmé ces résultats expérimentaux.

Ces propriétés anti-inflammatoires ne sont pas seulement réservées à l'association de phénergan et d'irgapyrine.

Il a été possible d'établir expérimentalement, chez le rat porteur d'une arthrite expérimentale au kaolin ou d'une arthrite au dextrane,

que d'autres substances dérivées des phénothiazines (largactil, 4909 RP) ne possédant aucune action anti-histaminique ou neuroplegique, ont une action anti-inflammatoire marquée lorsqu'elles sont associées à des composés antithermiques (phénylsemicarbazide ou pyramidon). Un traitement simultané par le 4909 RP et par la phénylsemicarbazide, non seulement exerce une action préventive aussi efficace que la cortisone, mais encore ne détermine aucune perte de poids de l'animal d'expérience, même si son administration est prolongée au delà de trois semaines.

Le mécanisme de cette action antiphlogistique est attribué à une action locale s'exerçant probablement au niveau du tissu conjonctif. Comme la cortisone, l'association 4909 RP et phénylsemicarbazide retarde le gonflement des fibres collagènes trempées dans une solution diluée d'acide acétique (Ducommun et Ducommun, 1953).

Les expériences que nous avons entreprises ont été conduites dans le but d'évaluer l'action anti-inflammatoire de l'association d'un dérivé phénothiazine, le 4695 RP en association avec la phénylsemicarbazide et de comparer leur action antiphlogistique avec celle du 4560 RP et du 4909 RP dans les mêmes conditions expérimentales, chez le rat porteur d'une arthrite expérimentale au kaolin.

RECHERCHES EXPERIMENTALES PERSONNELLES

Matériel et méthodes

I. Caractéristiques des substances employées

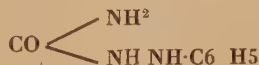
1. Dérivés de la phénothiazine

4560 RP : chlore 3 dimethyl amino 3 propyl
10 phénothiazine.

4909 RP : homologue éthylé du 4560 RP

4695 RP : chlorhydrate de (pyrrolidino-3' propyl)-
10 phénothiazine.

2. Phénylsemicarbazide



II. Technique de l'arthrite expérimentale au kaolin

La technique de l'arthrite expérimentale au kaolin décrite par SELYE a été exposée en détail par Ducommun (1953) : Injection sous

l'aponévrose plantaire, dans le voisinage de l'articulation tibio-tarsienne du rat, de 0,2 cc. d'une suspension à dix pour cent de kaolin dans de l'eau. L'appréciation de l'inflammation ainsi produite se fait en mesurant, au moyen d'un pied à coulisse, les diamètres antéro-postérieur et latéro-latéral de l'articulation enflammée et de l'articulation normale. Le degré d'inflammation est déterminé par la différence entre la moyenne des diamètres articulaires de la patte injectée de kaolin et de la patte normale. Ce degré est exprimé en millimètres. Les mesures de la patte enflammée se font chaque jour pendant la durée de l'expérience. Durée de l'arthrite : environ 10 jours. Séquelles locales : suppuration et ankylose dans 50 pour cent des cas.

III. *Protocole expérimental :*

84 rats albinos ont été divisés en 7 groupes de 12 rats. Leur poids moyen, au début de l'expérience, était de 115 gr.

Le protocole suivant a été établi :

<i>Groupes</i>	<i>Nombre de rats</i>	<i>Traitement et doses</i>	
I	12 rat (témoins)	sans traitement	
II	12 rats	cortisone	2,5 mg/24h.
III	12 rats	4560 RP	1 mg/24h.
		PSC *	10 mg/24h.
IV	12 rats	4909 RP	2 mg/24h.
		PSC	10 mg/24h.
V	12 rats	4695 RP	2 mg/24h.
		PSC	10 mg/24h.
VI	12 rats	4695 RP	2 mg/24h.
VII	12 rats	PSC	10 mg/24h.

* Phénylsemicarbazide.

Les hormones et les substances anti-inflammatoires ont été injectées durant 4 jours, aux doses indiquées dans le tableau ci-dessus. 24 heures après le début du traitement, une arthrite expérimentale au kaolin a été créée dans la patte postérieure gauche des rats de tous les groupes.

Pendant trois jours, nous avons mesuré le diamètre latéro-latéral et le diamètre antéro-postérieur de l'arthrite ainsi produite. La moyenne de ces deux diamètres donne l'index inflammatoire.

Le poids des rats a été contrôlé au début et à la fin de l'expérience. Les rats ont reçu une alimentation constante composée de « Wayne Food » et d'eau, avec un supplément de carottes et de Pabulum.

Tous les animaux ont été sacrifiés au chloroforme. Dans chaque groupe, la patte enflammée a été prélevée à 5 rats ; elle a été fixée au Suza, décalcifiée à l'acide nitrique à 5 pour cent et enrobée en paraffine.

Les coupes histologiques d'une épaisseur de 10 μ ont été colorées à l'hématoxyline-éosine.

RESULTATS

Microscopiquement, il a été possible de suivre le développement de l'arthrite expérimentale et de noter d'importantes différences entre les groupes expérimentaux. L'arthrite était très marquée au début de l'expérience, dans le groupe témoin ; elle était un peu moins apparente chez les rats traités à la phénylsemicarbazide ; elle était très diminuée dans les groupes de rats injectés par les différentes associations médicamenteuses. Nous avons été frappés de constater que la réaction inflammatoire aiguë au kaolin a été très peu influencée par la cortisone.

Dans les jours suivants, les phénomènes arthritiques chroniques commencent à se constituer. Il a été montré par nos mesures que les rats de 3 groupes expérimentaux ne développaient que très peu de réaction périarticulaire (groupes traités par les associations médicamenteuses) alors que les autres traitements influençaient plus tardivement le développement du granulome périarticulaire au kaolin.

Ces constatations sont mises en valeur dans le tableau suivant qui résume les valeurs de l'index inflammatoire de chaque groupe.

GROUPES	Index inflammatoire			Poids corporel en grammes		Mortalité
	1er jour	2e jour	3e jour	Initial	Final	
Témoins . .	4,9	4,5	2,8	110	130	0/12
Cortisone . .	3,5	3,0	1,6	118	106	0/12
4560 PSC *	2,9	2,5	2,2	110	110	0/12
4909 PSC . .	2,5	2,1	1,8	110	103	1/12
4695 PSC . .	2,8	2,2	1,8	104	102	0/12
4695	3,6	2,8	2,0	112	110	0/12

AUTOPSIE :

1) Groupe de rats traités à la cortisone :

Tous les animaux de ce groupe présentaient les signes caractéristiques de l'action de la cortisone : atrophie du thymus, diminution du volume des ganglions lymphatiques, atrophie de la rate, hypertrophie des surrénales.

* PSC : Phénylsemicarbazide

2) *Groupes de rats traités au 4560 RP et au 4909 RP associés à la phénylsemicarbazide :*

Chez la plupart des animaux de ce groupe, il n'a pas été possible de mettre en évidence les modifications caractéristiques de la réaction d'alarme (atrophie thymique, augmentation du volume surrénalien, perte des lipides corticaux). Un seul rat de ce groupe avait des surrénales plus grandes que celles des rats des groupes de contrôle.

3) *Groupe de rats traités simultanément avec le 4695 RP et la phénylsemicarbazide :*

Sur 12 rats, 3 d'entre eux avaient un thymus diminué de volume et des surrénales augmentées, mais non dégranulées.

4) *Groupe de rats traités au 4695 RP :*

Sur 12 rats, il n'y avait aucune modification du thymus et des surrénales.

5) *Groupe de rats traités à la Phenylsemicarbazide :*

Aucune modification notable.

DESCRIPTION HISTOLOGIQUE

Groupe I (Arthrite expérimentale au kaolin) :

Les cartilages articulaires présentent parfois de petites plages de nécroses : les cellules sont en partie désagrégées, leur noyau a perdu sa colorabilité et la substance fondamentale est devenue plus éosinophile. Exceptionnellement, il peut y avoir un début d'érosion important.

Les os n'ont subi aucune modification histologique.

Le périoste retro-tibial est quelquefois légèrement oedématié et infiltré ; aucune modification particulière n'est à signaler sur le périoste calcanéen.

La membrane synoviale est en général revêtue de cellules plus ou moins arrondies, disposées en une ou plusieurs couches ; elles reposent sur un feutrage de tissu conjonctif fibrillaire, qui, très vascularisé, est épaissi par l'oedème inflammatoire ; ce tissu conjonctif est riche en cellules : des fibrocytes, des histiocytes, de nombreux lymphocytes et passablement de polynucléaires. Au voisinage de l'articulation, les cellules adipeuses ont perdu leur aspect normal ; elles sont plus ou moins flétries et leurs intervalles sont infiltrés d'éléments inflammatoires.

Les franges synoviales sont un peu oedématiées ; elles sont le siège d'une forte infiltration de cellules inflammatoires.

La cavité articulaire contient des coagulums finement réticulaires, parfois volumineux, pénétrés de quelques polynucléaires et entourés de cellules desquamées.

Le tissu adipeux inter-tibio-achilléen est remplacé, près de l'articulation et sur une assez grande hauteur, par un feutrage finement fibrillaire, œdématié, avec ça et là un faisceau de fibres collagènes et de nombreux fibrocytes. Dans les mailles de ce feutrage fibrillaire, les cellules adipeuses sont d'autant plus flétries que l'on est plus près de l'articulation : tout ce tissu est abondamment infiltré de cellules inflammatoires composées de lymphocytes, d'histiocytes et de quelques granulocytes à noyau polymorphe. La vascularisation est riche ; l'endothélium de quelques capillaires est légèrement épaissi et présente des noyaux plus ou moins serrés.

La région plantaire, dans ses couches superficielles, est détruite par de volumineux abcès, encapsulés dans un tissu conjonctif de néoformation, nettement différencié et orienté ; ces abcès contiennent de nombreuses et de très fines aiguilles réfringentes de kaolin ; ils sont riches en polynucléaires et renferment quelques macrophages. Dans les couches moyennes, les faisceaux musculaires sont assez dissociées par l'œdème et une infiltration de cellules inflammatoires. Le tissu conjonctif plantaire profond est nettement œdématié et présente un aspect semblable à celui du tissu inter-tibio-achilléen, mais les polynucléaires y sont plus nombreux. De plus, il est imprégné, par places, par un coagulum réticulaire, pénétré par des fibrocytes et des histiocytes, mais dépourvu de vaisseaux sanguins.

Foie : Les cellules hépatiques ne présentent aucune modification histologique.

Résumé : dans l'ensemble des articulations de ce groupe, on peut constater les signes histologiques caractéristiques de la réaction inflammatoire consécutive à l'administration de kaolin.

Groupe II (Arthrite expérimentale au kaolin. Traitement à la cortisone) :

Les cartilages articulaires sont, dans certaines coupes, le siège de petites plages de début de nécrose, sans que la substance fondamentale soit modifiée de façon visible ; il n'a pas de zone d'érosion.

Les os ne révèlent aucune lésion histologique.

Le périoste tibial est plus ou moins épaissi et un peu infiltré, dans quelques coupes, sur la face postérieure du tibia, près de l'articulation. Le périoste calcanéen, au contact de l'abcès plantaire, présente un œdème inflammatoire.

La membrane synoviale est peu épaissie, par rapport au groupe témoin ; l'infiltration et l'œdème inflammatoire y sont moins importants. Le revêtement mésothélial est formé par place de cellules apla-

ties, ailleurs de cellules plutôt arrondies, disposées en une ou plusieurs couches. Elles reposent sur un réseau fibrillaire, assez serré et peu œdématisé. Ce tissu est riche en cellules et très vascularisé. On y voit quelques histiocytes à cytoplasme abondant et vacuolisé ; les cellules adipeuses sont flétries.

Les franges synoviales sont légèrement œdématisées ; elles sont le siège d'une forte infiltration de cellules inflammatoires.

La cavité articulaire contient de fins coagulums réticulaires et de gros caillots, pénétrés de lymphocytes, de rares histiocytes et des cellules desquamées.

Le tissu adipeux inter-tibio-achilléen ne présente pas une infiltration de cellules inflammatoires aussi importante que celle du groupe témoin. Près de l'articulation et sur une hauteur moindre que dans le groupe témoin, le tissu adipeux est remplacé par un feutrage fibrillaire, traversé ça et là par des faisceaux conjonctifs. Ce tissu est richement vascularisé ; les cellules endothéliales des capillaires sont augmentées de volume. Leur noyau est arrondi. A quelques endroits, les petits vaisseaux, et les capillaires sont entourés d'un manchon lymphocytaire. En remontant dans la direction de l'articulation du genou, les cellules adipeuses réapparaissent de plus en plus nombreuses et de moins en moins altérées.

La région plantaire renferme plusieurs abcès superficiels et profonds, encapsulés, contenant de très fines aiguilles réfringentes de kaolin. Les faisceaux musculaires sont plus ou moins dissociés par l'œdème, selon qu'ils sont proches ou distants de ces abcès ; le tissu interfasciculaire est infiltré par un tissu semblable à celui qui est situé sous le tendon d'Achille et le tissu conjonctif intrafasciculaire est lui aussi, plus ou moins infiltré de cellules inflammatoires, suivant le faisceau musculaire étudié. Le tissu conjonctif plantaire profond est œdématisé et présente les mêmes caractères que celui de la région inter-tibio-achilléenne ; ses mailles fibrillaires sont parfois remplacées par un fin coagulum envahi de lymphocytes et de fibrocytes ; toute la région plantaire contient de nombreux polynucléaires.

Foie : les cellules hépatiques sont claires et d'aspect spongieux.

Résumé : dans leur ensemble, les articulations de ce groupe offrent les mêmes lésions que dans le groupe témoin, mais l'œdème inflammatoire paraît moins intense et le tissu inflammatoire est plus serré. Il s'étend moins haut du côté de l'articulation du genou.

Groupe III (Arthrite expérimentale au kaolin. Traitement simultané au 4560 RP et à la phénylsemicarbazide) :

Les cartilages articulaires présentent chez certains rats, de petites plages de début de nécrose, au niveau de l'articulation tibio-tarsienne,

sans qu'il y ait toutefois d'érosion. Au niveau de ces altérations, les cellules cartilagineuses sont encore conservées, mais la substance fondamentale est davantage éosinophile.

Les os sont normaux.

Le périoste tibial conserve, dans ce groupe, son intégrité histologique et ne présente aucune lésion particulière. Le périoste calcanéen est oedématié, au contact de l'abcès plantaire.

La membrane synoviale est couverte de cellules mésothéliales, aplaties ou arrondies à divers degrés selon les régions et les coupes ; ces cellules sont disposées en général en une couche, parfois en deux. Ce mésothélium repose sur la trame fibrillaire mince, formée d'un tissu conjonctif vasculaire serré et peu oedématié ; ce tissu est infiltré par de nombreux fibrocytes, histiocytes et lymphocytes.

Les franges synoviales sont peu oedématiées ; elles sont le siège d'une infiltration d'éléments inflammatoires.

La cavité articulaire renferme quelques petits caillots, pénétrés de cellules inflammatoires.

Le tissu adipeux inter-tibio-achilléen est conservé jusqu'à assez près de l'articulation. Il présente toutefois une infiltration lymphocytaire d'autant plus importante, qu'il est situé près de l'articulation. Il est occupé dans son milieu par une masse granulo-fibrillaire (coagulum d'œdème), non vascularisée, envahie par des fibrocytes et de nombreux histiocytes, dont quelques-uns sont assez volumineux ; on y voit aussi des cellules fusiformes, parfois des cellules ramifiées, qui semblent signifier une néoformation capillaire.

La région plantaire contient plusieurs abcès en nappes, les uns superficiels, les autres profonds. Ils renferment de nombreux polynucléaires et de très fines aiguilles de kaolin. Ces abcès sont séparés par des faisceaux musculaires, dont les fibres sont dissociées par une forte infiltration de cellules polynucléaires, par des lymphocytes, des fibrocytes et quelques histiocytes. Quant au tissu conjonctif plantaire profond il ne présente qu'un œdème modéré, mais il est le siège d'une forte infiltration cellulaire, avec passablement de polynucléaires ; ses vaisseaux sont en général dilatés et contiennent souvent de nombreux leucocytes ; leur endothélium est parfois un peu hypertrophié, avec des noyaux volumineux.

Foie : les cellules hépatiques ne présentent aucune lésion histologique visible.

Résumé : les lésions tissulaires sont qualitativement comparables à celles des groupes précédents, mais leur extension semble moins importante.

Groupe IV (Arthrite expérimentale au kaolin. Traitement simultané au 4909 et la phénylsemicarbazide) :

Les cartilages articulaires ont en général conservé, dans ce groupe, leur intégrité histologique ; aucune lésion de nécrose n'est visible

Les os n'ont subi aucune modification.

La périoste tibial est normal. Le périoste calcanéen est légèrement infiltré, au voisinage des abcès plantaires.

La membrane synoviale est recouverte de cellules arrondies, parfois disposées en plusieurs couches ; elles reposent sur un tissu conjonctif fibrillaire assez mince, présentant très peu ou pas d'œdème. Ce tissu est riche en cellules (lymphocytes, fibrocytes, quelques histiocytes) et en vaisseaux sanguins. Les cellules adipeuses sous-jacentes sont généralement bien conservées, parfois un peu flétries ; ce tissu adipeux est le siège d'une très légère infiltration lymphocytaire.

Les franges synoviales sont peu œdématiées ; on y observe une infiltration de cellules lymphocytaires, quelques histiocytes et des fibrocytes.

La cavité articulaire ne contient que de très fins coagulums granulo-réticulaires, quelques cellules mésothéliales desquamées, peu de cellules inflammatoires.

Le tissu adipeux inter-tibio-achilléen est assez bien conservé ; les cellules adipeuses sont nombreuses ; çà et là, elles sont un peu flétries, mais elles sont en général normales. Ce tissu est pénétré d'une infiltration cellulaire modérée, comprenant des lymphocytes, de rares histiocytes et de nombreux vaisseaux sanguins.

Dans la région plantaire, les abcès sont relativement superficiels ; ils contiennent passablement de granulocytes polymorphes et de fines aiguilles de kaolin. Le tissu musculaire sous-jacent est peu dissocié et l'œdème n'y est guère important ; l'infiltration cellulaire est toutefois considérable, formée de lymphocytes, de quelques histiocytes et de passablement de polynucléaires. Le tissu conjonctif plantaire profond est assez serré ; il est peu dissocié par l'œdème, mais il présente une forte infiltration de lymphocytes, de fibrocytes, de rares histiocytes et de nombreux polynucléaires.

Foie : les cellules hépatiques ne montrent aucune modification particulière ; toutefois il y a un peu d'infiltration lymphocytaire périsvasculaire.

Résumé : les lésions tissulaires sont nettement moins marquées que dans les groupes précédents.

Groupe V (Arthrite expérimentale au kaolin. Traitement simultané au 4695 RP et à la phénylsemicarbazide) :

Les cartilages articulaires sont le siège, dans certaines coupes, de quelques petites zones de début de nécrose.

Les os ne montrent aucune modification histologique.

Le périoste tibial et calcanéen sont tous deux intacts et ne montrent aucune modification particulière.

La membrane synoviale présente des aspects différents suivant les coupes et les régions. Le mésothélium synovial est formé tantôt de cellules aplaties, tantôt de cellules arrondies, disposées sur une ou plusieurs couches ; elles reposent sur une nappe conjonctivo-vasculaire tantôt mince, quoique assez riche en éléments inflammatoires, tantôt plus épaisse et très infiltrée de lymphocytes et de quelques fibrocytes. Le tissu adipeux sous-jacent est en général bien conservé ; ses vaisseaux sont entourés parfois d'un manchon lymphocytaire.

Les franges synoviales sont peu œdématisées ; elles sont infiltrées par de nombreuses cellules, quelques histiocytes et des fibrocytes.

Le contenu de la cavité articulaire est aussi différent suivant les régions et les articulations ; il comprend des coagulums granulo-réticulaires plus ou moins importants, mais en général très peu de cellules desquamées.

Le tissu adipeux inter-tibio-achilléen est variable selon les coupes et les régions. En allant de l'articulation du genou vers l'articulation tibio-tarsienne, on a successivement : un tissu adipeux bien conservé, mais avec une infiltration lymphocytaire croissante ; au milieu de ce tissu un caillot finement réticulaire, non vascularisée, pénétré de fibrocytes, d'histiocytes, de quelques lymphocytes et de rares polynucléaires. Une zone intermédiaire où le tissu adipeux disparaît progressivement, tandis que l'infiltration inflammatoire augmente ; la présence de grandes cellules fusiformes semble indiquer un bourgeonnement vasculaire. Au voisinage immédiat de l'articulation, l'infiltration devient de plus en plus importante et le tissu se continue dans la membrane synoviale elle-même très infiltrée. En plus on observe dans cette région un caillot réticulaire, non vascularisé et plus ou moins pénétré par de nombreux lymphocytes ainsi que de quelques histiocytes.

Dans la région plantaire aussi, les lésions des parties molles sont différentes suivant les régions et les animaux ; les abcès en nappes, qui ont envahi toute la région du talon, contiennent passablement de granulocytes polymorphes plus ou moins dégénérés et de fines aiguilles de kaolin. Entre les abcès, les fibres musculaires sont dissociées par une importante infiltration lymphocytaire et polynucléaire. Plus en avant, sous le pied, entre les abcès et le calcaneum, une épaisse couche de tissu conjonctif est parsemée de caillots finement fibrillaires ; cette couche de tissu conjonctif est très fortement infiltrée de lymphocytes, de fibrocytes, d'histiocytes dont quelques-uns volumineux ; il y a relativement peu de polynucléaires. On peut observer de grands vaisseaux remplis parfois de nombreux lymphocytes et de quelques polynu-

claires ; à d'autres endroits, de grandes cellules fusiformes semblent correspondre à un bourgeonnement vasculaire.

Foie : les cellules hépatiques ont un aspect finement spongieux.

Résumé : les lésions inflammatoires péri-articulaires varient d'intensité selon les individus et selon le lieu d'examen histologique.

Groupe VI (Arthrite expérimentale au kaolin. Traitement au 4695 RP) :

Les cartilages articulaires sont le plus souvent intacts ; toutefois, il existe parfois des petites plages de nécrose.

Les os sont sans modification.

Le périoste tibial ne présente rien de particulier. Le périoste calcanéen présente, dans un cas, une légère réaction ostéogénétique, au voisinage des abcès péri-articulaires.

La membrane synoviale est revêtue de cellules plus ou moins globuleuses en une ou plusieurs assises, parfois un peu dissociées. Le tissu conjonctivo-vasculaire sous-méthélie et en général assez mince et assez riche en cellules.

Les franges synoviales sont un peu épaissies ; leur trame conjonctive est infiltrée de fibrocytes, d'histiocytes parfois volumineux et de lymphocytes. Le tissu adipeux sous-jacent est peu altéré et présente un certain degré d'infiltration par des cellules inflammatoires.

La cavité articulaire contient de fins coagulum granulo-réticulaires, ainsi qu'un petit nombre de cellules desquamées.

Le tissu adipeux inter-tibio-schilléen est, dans certains cas, bien conservé et se prolonge jusque dans les franges synoviales ; il ne présente que peu d'infiltration lymphocytaire. Dans d'autres cas, les cellules adipeuses sont en partie flétries et l'infiltration cellulaire plus marquée ; en général il n'y a pas de polynucléaires.

Dans la région plantaire, les abcès en nappes sont riches en polynucléaires, plus ou moins dégénérés, et contiennent de fines aiguilles de kaolin. Les faisceaux musculaires sont peu œdédiés ; ils ne présentent qu'une infiltration modérée, même au voisinage des abcès ; œdème et infiltration présentent des différences d'intensité suivant la région. Le tissu conjonctif plantaire, un peu œdédié, mais fortement infiltré de lymphocytes, contient passablement de polynucléaires. Certaines images font penser à un bourgeonnement vasculaire.

Foie : beaucoup de cellules hépatiques ont un cytoplasme granuleux.

Résumé : La réaction inflammatoire péri-articulaire est comparable à celle du groupe témoin, mais paraît de moindre intensité.

Groupe VII (Arthrite expérimentale au kaolin. Traitement à la phénylsemicarbazide) :

Les cartilages articulaires en général sont intacts.

Les os n'ont subi aucune altération histologique.

Le périoste tibial a conservé son intégrité histologique ; le périoste calcanéen est légèrement décollé par quelques cellules inflammatoires, au voisinage des abcès.

La membrane synoviale est recouverte de cellules plutôt arrondies, qui reposent par endroits sur une mince couche conjonctivo-vasculaire, assez riche en cellules inflammatoires.

Les franges synoviales sont épaissies ; leur tissu conjonctif est très riche en cellules avec parfois de petits amas lymphocytaires ; les vaisseaux sanguins sont nombreux. Le tissu adipeux sous-jacent est un peu infiltré ou flétri.

La cavité articulaire renferme des caillots plus ou moins volumineux, comprenant quelques lymphocytes et de rares polynucléaires ; ils sont parfois entourés de cellules desquamées.

Le tissu adipeux inter-tibio-achilléen est en général bien conservé, sauf au voisinage immédiat de l'articulation ; il présente toutefois une infiltration lymphocytaire modérée, avec peu ou pas de polynucléaires. Par places, il contient des coagulums granulo-réticulaires, pénétrés de fibrocytes, de nombreux histiocytes et de quelques polynucléaires ; dans leur voisinage, certaines images semblent correspondre à une néoformation vasculaire.

Dans la région plantaire, les abcès en nappes contiennent de nombreux polynucléaires, souvent dégénérés et de fines aiguilles de kaolin. La musculature est dissociée par des éléments inflammatoires auxquels s'ajoutent par places de fins coagulums. Le tissu conjonctif plantaire est riche en cellules inflammatoires, surtout dans les régions situées près des abcès. Ce tissu est assez serré et contient aussi quelques fins coagulums.

Foie : les cellules hépatiques sont les unes plus ou moins granuleuses, les autres plus ou moins spongieuses, tandis que d'autres ne présentent rien de particulier.

Résumé : La réaction inflammatoire péri-articulaire est comparable à celle du groupe témoin, mais comme dans le groupe précédent, paraît de moindre intensité.

DISCUSSION

Le but de ce travail était de comparer l'action anti-inflammatoire de l'association de trois dérivés de la phénothiazine avec le phénylsemicarbazide. Nous avons exposé les raisons qui nous ont déterminé à associer ces substances.

Nos résultats expérimentaux peuvent être résumés de la manière suivante : le traitement simultané avec un dérivé de la phénothiazine et le phénylsemicarbazide possède une action anti-inflammatoire nette. Cette action est plus marquée que celle de la cortisone dans nos conditions expérimentales. L'administration de ces substances ne détermine pas de réaction organique générale importante et plus particulièrement ne déclenche pas d'hyperfonction hypophysosurrénalienne, qui pourrait être responsable de la prévention des manifestations péri-arthritiques.

Dans l'état actuel de nos recherches, l'association 4909 RP phénylsemicarbazide paraît être la plus active : elle exerce une action préventive aussi efficace, sinon plus marquée que celle de la cortisone.

Les deux autres associations sont moins actives et la prévention qu'elles exercent est moins constante.

L'examen microscopique des articulations nous a permis d'observer de grandes variations morphologiques entre les différents groupes expérimentaux. Dans le groupe de contrôle, nous avons constaté les signes caractéristiques de la réaction inflammatoire due à l'administration de kaolin : les cartilages articulaires présentent de petites zones de nécrose, le périoste rétro-tibial est oedématié et quelquefois infiltré, la membrane synoviale est épaisse et elle repose sur un feutrage de tissu conjonctif très vascularisé et riche en cellules ; le tissu adipeux inter-tibio-achilléen est remplacé par un tissu fibrillaire oedématié remontant vers l'insertion du tendon d'Achille ; la cavité articulaire contient un exsudat plus ou moins important et dans la région plantaire, on observe de nombreux abcès bien encapsulés.

Le traitement par la cortisone modifie peu l'histologie de la lésion. Néanmoins il est possible de mettre en évidence une diminution de l'infiltration du tissu adipeux inter-tibio-achilléen. Il semble que les lésions des cellules adipeuses sont cependant moins importantes que celles du groupe témoin et que le tissu de granulation des abcès de la région plantaire est nettement moins orienté que dans le groupe témoin.

Les lésions articulaires et tissulaires modifiées par l'association de 4560 RP + phénylsemicarbazide sont qualitativement comparables à celles du groupe précédent, mais leur extension est moins importante. En particulier, le tissu adipeux inter-tibio-achilléen conserve un aspect normal jusqu'assez près de l'articulation. Alors que sous l'influence de la cortisone il existe une importante vascularisation, on n'observe dans ce groupe que des trainées de cellules fusiformes, parfois ramifiées, que l'on pourrait interpréter comme des néo-formations capillaires.

C'est dans le groupe de rats ayant reçu un traitement simultané de 4909 RP + phénylsemicarbazide que les lésions inflammatoires sont les plus discrètes. Les cartilages articulaires sont bien conservés et nous n'avons point observé de nécrose. Le périoste tibial est normal. La membrane synoviale très peu épaisse repose sur un tissu conjonctif mince présentant très peu d'œdème. Le tissu adipeux est lui aussi très peu infiltré et ses cellules sont en général bien conservées.

Ces observations confirment en tous points les expériences de Ducommun et Ducommun (1953). Ces auteurs ont décrit l'importante action anti-inflammatoire de l'association 4909 RP + phénylsemicarbazide chez le rat porteur d'une arthrite au dextrane ou d'une arthrite au kaolin.

L'action de l'association de 4695 et du phénylsemicarbazide est plus inconstante que celle des substances administrées dans les groupes expérimentaux précédents. En effet, nous observons une grande variation de l'aspect des lésions. Chez certains rats, la prévention des phénomènes inflammatoires est minime alors que chez d'autres l'arthrite expérimentale ne se développe pas. Nous ne pouvons pas mettre en évidence des différences qualitatives : nous avons noté tantôt une inhibition des phénomènes inflammatoires, comparable à celle que nous avons décrite sous l'influence du 4909 RP — phénylsemicarbazide, tantôt au contraire, les articulations de certains rats sont comparables à celles des rats du groupe témoin.

L'administration du 4695 RP seul ou du phénylsemicarbazide seul modifie peu l'image histologique.

* * *

L'analyse détaillée des modifications histologiques que nous observons sous l'effet de l'administration simultanée de dérivés de la phénothiazine et de la phénylsemicarbazide ne nous permet pas de tirer de conclusions définitives sur le mécanisme de l'action anti-inflammatoire de ces composés. Il est indéniable que ces associations médicalementeuses diminuent les manifestations habituelles de l'inflammation aiguë ou chronique.

Nous savons d'autre part que les modifications morphologiques, qui apparaissent au cours de la réaction inflammatoire aiguë, sont secondaires à l'activation de substances telles que l'histamine, la leu-

cotaxine, la nécrosine, libérées par des enzymes protéolytiques (Menkin 1940, Ungar 1952). Au cours d'une inflammation aiguë provoquée par n'importe quel agent irritant, les cellules sont traumatisées. Cette lésion tissulaire déclencherait des systèmes enzymatiques, tels que les fibrinokinasés, les hyaluronidasés, les collagénasés, qui, en agissant sur un récepteur spécifique, donneraient naissance ou activeraient les médiateurs chimiques (histamine, polypeptides, etc.), responsables de la vasodilatation, des mouvements leucocytaires, de la perméabilité vasculaire et tissulaire, classiquement décrits dans la réaction inflammatoire aiguë. Ainsi les associations médicamenteuses envisagées pourraient exercer par exemple leur action en déprimant l'activité fibrinolytique. Cette hypothèse ne paraît pas justifiée. Ungar a montré que le 4560 RP et le 4909 RP, testés isolément, n'exercent aucune action anti-fibrinolytique.

L'abolition des effets de l'histamine par ces substances ne paraît pas devoir être retenue. En effet, aucune de ces substances ne présente d'activité anti-histaminique propre.

Nous pouvons toutefois affirmer que cette action anti-inflammatoire est spécifique et qu'elle n'est pas liée à une hyperfonction hypophyso-surrénalienne. Nous avons montré que les rats traités ne présentaient pas de signes d'hyperfonction surrénalienne, c'est-à-dire qu'il n'y avait pas d'atrophie thymo-lymphatique, et que les surrénales n'étaient pas hypertrophiées. Cette constatation est importante, car Selye (1946) a montré que l'injection sous-cutanée d'une substance irritante, comme la formaline en solution à 5 pour cent, détermine chez le rat une atrophie du thymus, des ganglions lymphatiques et une hypertrophie surrénalienne. Cet auteur a établi que cette réaction de l'organisme n'est pas spécifique, qu'elle donne naissance à une augmentation de la sécrétion de corticoïdes surrénaliens dont l'action anti-inflammatoire est bien connue. Nous avons donc tenu compte de ces faits dans l'appréciation de nos résultats. D'autre part, Ducommun et coll. (1952) ont montré que les propriétés anti-inflammatoires de l'association de 4909 RP et de la phénylsemicarbazide persistent chez le rat privé d'hypophyse ou de surrénales. Cette expérience confirme les résultats que nous venons d'exposer.

Nous ne pouvons pas tirer de conclusions définitives sur la faible action de la cortisone au cours de nos expériences. Les doses que nous avons choisies sont relativement faibles par rapport à l'importance de l'irritation péri-articulaire au kaolin. D'autres expériences ont permis de montrer que l'ampleur de la prévention des phénomènes inflammatoires est proportionnelle à la dose de cortisone injectée.

CONCLUSIONS

Nous avons étudié les modifications macroscopiques et histologiques dues à l'administration de cortisone et d'autres substances antiphlogistiques sur l'arthrite expérimentale produite chez le rat.

Nous relevons de notre contribution les points suivants :

1) Les articulations des rats traités par 4909 RP + phénylsemicarbazide montrent une diminution nette de tous les signes inflammatoires en comparaison avec le groupe témoin. Cette modification paraît identique, macroscopiquement et histologiquement, à l'action de la cortisone.

2) Le traitement avec le 4560 RP + phénylsemicarbazide détermine une atténuation des signes inflammatoires moins marquée que celle observée dans le groupe traité au 4909 RP + phénylsemicarbazide.

3) Le 4695 RP associé avec le phénylsemicarbazide possède une action inconstante. Chez certains rats nous avons observé une remarquable amélioration des manifestations inflammatoires, alors que les arthrites d'autres rats n'étaient pas sensiblement influencées.

4) L'administration de phénylsemicarbazide se traduit par une faible et tardive action antiphlogistique tant macroscopique qu'histologique.

BIBLIOGRAPHIE

- BANGERTER, A. : *Erfahrungen mit Irgapyrine « Geigy » in der Ophtalmologie. Praxis*, 39 : 268 (1950).
- BAUER, W., W. S. CLARK, L. DIENES : *Speculations on the etiology of rheumatoid arthritis. Practitioner*, 166 : 5 (1951).
- BELART, W. : *Irgapyrin als Antirheumaticum. Schweiz. med. Wchnschr.* 79 : 582 (1949).
- BICKEL, G. : *La cortisone et l'ACTH. Rev. med. Suisse rom.* 71 : 14 (1951).
- BRADLEY, L. J., et C. B. FAVOUR : *The ability of ACTH and cortisone to alter delayed-type bacterial hyperseisitivity. Bull. Johns Hopkins Hosp.* 87 : 185 (1950).
- CHAMPY, C., M. DEMAY, *Lettre à l'éditeur. J.A.M.A.*, 145 : 135 (1951).
- CLAYTON, B. E., F. T. G. Prunty : *Physiological factors affecting the response of experimental wound healing to ACTH. J. Endocrinol.* 7 : 362 (1951).
- COURVOISIER : *Communication personnelle.* (1952).
- COUTU, L. L. : *Contribution à l'étude de l'arthrite expérimentale. Thèse, Montreal* (1952).
- COUTU, L. L., H. SELYE : *Vérification sur l'arthrite expérimentale de la valeur thérapeutique de l'acétate de desoxycorticosterone combiné à l'acide ascorbique. Rev. Canad. Biol.* 9 : 258 (1950).
- COUTU, L. L., H. SELYE : *Action du 21-acetoxy-pregnenolone comparée à celle de l'acétate de desoxycorticosterone et du composé E de Kendall sur l'arthrite expérimentale. Rev. Canad. Biol.* 9 : 308 (1950).
- COUTU, L. L., H. SELYE, R. J. GAREAU : *Etude morphologique de l'arthrite expérimentale à la moutarde chez le rat. Rev. Canad. Biol.* 10 : (1951).
- DERBES, V. J., J. H. DENT, N. K. WEAVER, D. D. VAUGHAN : *Response of tuberculine akin test to ACTH and cortisone in tuberculous guinea pigs. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 75 : 423 (1950).
- DUCOMMUN, P. : *Prévention de l'arthrite expérimentale par des associations médicamenteuses. Praxis*, 30 : 641 (1952).
- DUCOMMUN, P., R. S. MACH : *L'action de l'ACTH sur les adhérences dues à l'injection de talc dans la cavité péritonéale des rats. Semaine d'hôp. Paris*, 26 (1950).
- DUCOMMUN, P. S. DUCOMMUN : *Effet de l'ACTH sur la formation et l'évolution des granuloses à cellules géantes chez le rat. Acta endocrinol.* 7 : 91 (1951).
- DUCOMMUN, P., B. JACOT, L. L. COUTU, P. KOCH, et H. SELYE : *Comparaison entre l'action anti-inflammatoire de la cortisone et de l'association phenergan-idgapyrine sur l'arthrite expérimentale. Rev. Cand. Biol.* 11 : 159 (1952).
- DUCOMMUN, Thèse. Montreal (1953).
- DUCOMMUN, P., S. DUCOMMUN : *Etude expérimentale de la Prednisone (métacortandracine ou méticortène) chez le rat intact et surrénalectomisé. Journal suisse de Médecine* 85 : 41,100 (1955).

- DUCOMMUN, S., P. DUCOMMUN, E. SALGADO : *Etude du mécanisme d'action de la testostérone sur le tissu de granulation*. Communication à la Soc. de Biol. Montréal (juin 1952).
- EBERT, R. H. : *Changes in connective tissue reaction induced by cortisone. In vivo observations using the rabbit ear chamber technique*. 43rd Meet. Am. Clin. Invest. Atlantic City (1951).
- EDELSTEIN, H. : *L'hormoestrol dans le traitement des rhumatismes chroniques non inflammatoires post-ménopausiques*. Praxis, 39 : 45 (1950).
- FABRE J., W. BLANC : *L'influence de la cortisone sur la myocardite allergique expérimentale*. Helvet. med. acta. (1954) 21 : 88-96.
- FABRE, J., R. S. MACH : *L'action de l'irgapyrine sur les métabolismes du sel et de l'eau et sur les fonctions rénales*. Schweiz. med. Wchnschr. 81 : 473 (1951).
- FORMAN, C. J. SEIFTER, W. E. EHRICH : *Effects of salicylates and other drugs on experimental serum disease*. J. Allergy, 20 : 273 (1949).
- FRANCESCHETTI, A., G. MÆDER : *L'application locale de la cortisone en ophtalmologie*. Med. Hyg. 9 : 35 (1951).
- GARNER, R. L., W. S. TILLETTE : *Biochemical studies on the fibrinolytic activity of hemolytic streptococci*. J. Exper. Med. 60 : 239 (1934).
- GROSS, F. : *Unspezifische Beeinflussung entzündlicher Reaktionen*. Schweiz. med. Wchnschr. 80 : 697 (1950).
- GSELL, O., W. MUELLER : *Thérapeutique parentérale du rhumatisme et des infections par Pyramidon-pyrazolidrine*. Schweiz. med. Wchnschr. 80 : 310 (1950).
- GUILLEMIN, R., L. D. COUTU : *Action antiinflammatoire de l'association phenergan-cryogenine*. Soc. Biol. Montreal (1952).
- HARRIS, S., T. N. HARRIS : *Effect of cortisone on some reactions of hypersensitivity in laboratory animals*. Proc. Exper. Biol. and Med. 74 : 186 (1950).
- HEILMEYER, L. : *Die cortisonaehnliche Wirkung der Thiosemikarbazone*. Verhandl. deutsche Gesellsch. f. inn. Med. 57 : 463 (1951).
- HEILMEYER, L., J. FREY, L. WEISSBECKER : *Studies on mode of action of cortisone and of pituitary adrenocorticotrophic hormone*. Deutsche med. Wchnschr. 75 : 1124 (1950).
- HENCH, P. S., E. C. KENDALL, C. H. SLOCUMB, H. F. POLLEY : *The effect of a hormone of the adrenal cortex and of pituitary ACHT on rheumatoid arthritis*. Proc. Staff Meet. Mayo Clinic 24 : 181 (1949).
- HOCHFELD, M. : *Traitement des rhumatismes chroniques par les œstrogènes de synthèse*. Progr. Méd. Paris 77 : 219 (1949).
- HÖENE, R. : *Influence de l'ACTH et de la STH sur la réaction anaphylactoïde provoquée par le dextrane chez le rat*. Ann. Aefas 18 : 70 (1952).
- HÖENE, R., L. L. COUTU, A. HORAVA, J. PROCOPIO, A. ROBERT, E. SALGADO : *Influence of ACTH on anaphylactic shock in guinea-pigs*. J. Allergy 23 : 343 (1952).
- ISHMÆL, W. K., HELLBAUM, J. F. KUHN, M. DUFFY : *Further observations on the use of large doses of testosterone and pregnenolone in rheumatoid arthritis and allied disorders*. Ann. Rheumat. Dis. 9 : 406 (1950).

- KELEMEN, E., J. IVANYI, M. MAJORIS : *Hyaluronidase limb edema test on rat*. Acta med. hung. 2 : 201 (1951).
- KELEMEN, E., M. MAJOROS, J. IVANYI, K. KOVACS : *Salicylates, stress and cortisone*. Experientia 6 : 435 (1950).
- KUZELL, W. C., R. W. SCHAFFARZICK, B. BROWN, E. A. MANKLE : *Phenylbutazone in rheumatoid arthritis and gout*. J.A.M.A. 149 : 729 (1952).
- LAROCHE, G., M. HOCHFELD : *Un cas de troubles climatiques chez un homme avec gynécomastie douloureuse : arthrose post-testostéronique à répétition améliorée par les œstrogènes*. Bull. et mem. Soc. med. d. hop. Paris 64 : 48 (1948).
- LAYANI, P., V. MAY, ATTAL : *Les œstrogènes de synthèse dans le traitement du rhumatisme*. Bull. et Mém. Soc. méd. d. Hôp. Paris 64 : 199 (1948).
- MAHOUDEAU, D., G. HINAUT, C. BETOURNE : *Le terrain endocrinien dans les rhumatismes chroniques dégénératifs*. Conf. « Le Rhumatisme chronique », Aix-les-Bains », p. 63 (1948).
- MEIER, F., F. GROSS, P. DESAULLES, P. SCHAR : *Vergleich der cellularen Wirkung verschiedener Steroide in vitro und in vivo*. Symposium on the influence of the hypophysis and the adrenal cortex in biological reactions. Zürich, p. 34 (1951).
- MEIER, F., F. GROSS, P. DESAULLES : *Ueber die Bedeutung der Nebennieren und der Nebennierenrinden Steroide für den Ablauf entzündlicher Reaktionen*. Klin. Wchnschr. 29 : 653 (1951).
- MENKIN, V. : *Studies on inflammation. A. A critique of the histamine hypothesis*. J. Exper. Med. 64 : 485 (1936).
- MENKIN, V. : *Dynamics of inflammation*. McMillan Co. Publ. New York (1940).
- MENKIN, V. : *Newer concepts of inflammation*. Charles C. Thomas Publ. Springfield, Ill. (1950).
- MEYER : *The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase*. Physiol. Rev. 27 : 335 (1947).
- MULLER, T. : *The effect of estrogen on the loose connective tissue of the albino rat*. Anat. Rec. 111 : 355 (1951).
- MULLER, A. F. Schweiz. med. Wschr. 85 : 1001 (1955).
- PASQUALINI, R. Q., C. D. de PASQUALINI, J. C. CARBERI : *Accion del salicilato de sodio sobre el sistema hipofiso-suprarrenal*. Rev. Soc. argent. de Biol. 26 : 76 (1950).
- PERRAULT, M., J. VIGNALON, BAILLET : *Un nouveau cas d'arthroses déclenchées à volonté par l'administration de propionate de testosterone*. Ann. endocrinol. 9 : 258 (1948).
- SELYE, H. : *The alarm reaction*. Canad. M.A.J. 34 : 706 (1936).
- SELYE, H. : *Experimental production and prevention of appendicitis with histamine*. Canad. M.A.J. 36 : 462 (1937).
- SEYLE, H. : *The General Adaptation Syndrome and the Diseases of Adaptation*. J. Clin. Endocrinol. 6 : 117 (1946).
- SEYLE, H. : *Further studies concerning the participation of the adrenal cortex in the pathogenesis of arthritis*. Brit. M.J. 2 : 1129 (1949).

- SEYLE, H. : *Stress. The physiology and pathology of exposure to systemic stress*. Acta Inc. Publ. Montreal (1950).
- SEYLE, H. : Observations non publiées. Cités dans P. Ducommun, et L. L. Coutu. *L'action du jeûne sur le développement de l'arthrite expérimentale*. Canad. J. Med. Sc. 30 : 333 (1952).
- SMITH, D. T., O. M. REINMUTH : *Effect of ACTH on pneumonia induced with tuberculin in lungs of sensitized rabbits*. Federation Proc. 10 : 419 (1951).
- SMITH, W., J. H. HUMPHREY : *The effect of sodium salicylate upon hypersensitivity reactions*. Brit. J. Exper. Path. 30 : 560 (1949).
- STÆRKLE, A. : *Klinische Erfahrung mit Irgapyrin*. Therap. Umschau 6 : 111 (1949).
- STUART, E. C. : *Accelerating effect of pyromen in contrast to inhibitory effect of cortisone on the Orthus phenomenon in rabbits*. Federation Proc. 10 : 133 (1951).
- TAUBENHAUS, M., G. D. AMROMIN : *Influence of steroid hormones granulation tissue*. Endocrinology 44 : 359 (1949).
- TAUBENHAUS, M., G. D. AMROMIN : *The effects of the hypophysis, thy-regulating granulation tissue development*. J. Clin. Endocrinol. and Metab. 12 : 930 (1952).
- TAUBENHAUS, M., B. TAYLOR, J. V. MORTON : *Hormonal interaction roid, sex steroids and the adrenal cortex upon granulation tissue*. J. Lab. and Clin. Med. 36 : 7 (1950).
- UNGAR, G. : *Mechanism of endocrine control of inflammation*. Am. J. Physiol. 167 : 833 (1951).
- UNGAR, G. : *Inflammation and its control. A biochemical approach*. Lancet 2 : 742 (1952).
- UNGAR, G., E. DAMGAARD, H. G. WEINSTEIN : *Anaphylactic arthritis in guinea pigs and its hormonal control*. Federation Proc. 10 : 422 (1951).
- UNGAR, G., E. DAMGAARD, H. G. WEINSTEIN : *Endocrine control of inflammation ; effect of hormones on anaphylactic arthritis*. Am. J. Physiol. 166 : 340 (1951).
- UNGAR, G., E. DAMGAARD, F. P. HUMMEL : *The fibrinolysin-antifibrinolysin system in serum : mechanism of its endocrine control*. Endocrinology 49 : 805 (1951).
- UNGAR, G., E. DAMGAARD, F. P. HUMMEL : *Action of salicylates and related drugs on inflammation*. Am. J. Physiol. 171 : 545 (1952).
- WILHELM, G. : *Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Irgapyrine, einem neuen Präparat aus der Pyrazolonreihe*. Schweiz. med. Wehnschr. 79 : (1949).
- WILHELM, G. : *Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Irgapyrin, sowie Cortison und ACTH bei experimentellen Arthritiden*. Praxis 40 : 798 (1951).
- WILHELM, G. : *Ueber die entzündungshemmende Wirkung von Cortison, ACTH Pyrazolin und anderen Antiphlogistica*. Die Medizinische 50 : 1 (1952).

